

氏名	MAZAYA NAJMINA			
学位の種類	博士(工学)			
学位記番号	博 甲 第 10765 号			
学位授与年月日	令和5年3月24日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査学術院	理工情報生命学術院			
学位論文題目	Exploring How the Bulk/interfacial Viscoelastic Property of Polymer Controls the Cellular Fate of Breast Cancer Cells (高分子材料のバルク/界面の粘弾性が乳癌細胞の運命に及ぼす影響)			
主査	筑波大学 教授(連係大学院)	博士(工学)	荻原 充宏	
副査	筑波大学 教授	工学博士	長崎 幸夫	
副査	筑波大学 教授(連係大学院)	博士(工学)	陳 国平	
副査	筑波大学 教授(連係大学院)	博士(工学)	川上 亘作	

論 文 の 要 旨

序論では、本論文の核となる学問分野であるメカノバイオロジーについて概説されている。メカノバイオロジー分野においては細胞を取り巻く細胞外微小環境の力学的物性が重要となる。特に細胞外微小環境を決定する細胞外マトリックス(extracellular matrix; ECM)と呼ばれる生体分子の構造抜きでは語れない。その ECM の粘弾性特性が癌の増殖や転移などに与える影響について紹介されている。例えば、ECM を構成する代表的な分子であるフィブロネクチンは、力学負荷に対する緩和時間が非常に長く、そうしたユニークな特性が病気の発症や細胞の運命決定に重要な因子となっていることなどが紹介されている。そうした ECM の力学特性が細胞膜上のレセプターを介して細胞内骨格に伝達し、FAK や paxillin、talin、vinculin などの分子を介して細胞核内への転写因子の移行を制御するなど、現在までに報告されている例を紹介しながら本論文の核心をなす問いについて述べられている。さらに本論文のもう一つの問いが細胞老化であるが、ECM と細胞老化の関係性を乳がん細胞を例に挙げながら論じている。最後に、現在までに報告されている研究例をベンチマークに挙げながら、細胞が接着する基材の緩和時間と細胞応答との関連を図にまとめながら、本論文の位置づけを示している。本論文では以下の 3 つの問いに関してそのメカニズムの解明に迫っている。

1. 材料の粘弾性が乳がん細胞周期の停滞にどの程度影響を与えか？
2. 材料のバルクの粘弾性と界面の粘弾性がそれぞれ細胞のどの機能に影響を与えているか？
3. 材料の粘弾性が乳がん細胞の運命にどのような影響を与えているか？

2 章では、本論文で使用する粘弾性材料の作製と評価が行われている。35k-63kg/mol の分子量を有する4分岐 poly(caprolactone-co-D,L-lactide) (P(CL-co-DLLA)) を合成し、80-290 ms の緩和時間を達成している。Bone marrow matrix がゆうする 1 kPa.s (0.1 Hz shear rate)をカバーする値である。作製した

P(CL-co-DLLA)をスピコーティングにより表面に塗布し、その上で乳がん細胞を培養し、細胞の増殖や凝集挙動、種々のたんぱく質の発現と材料の損失弾性率、緩和時間、タンパク吸着性をまとめている。

3章では、2章で細胞機能に一番影響のあった材料の緩和時間に焦点を当て、細胞老化に与える影響とメカニズムについて調査している。その結果、材料の緩和時間が80と210msの時に乳がん細胞が老化状態にシフトすることが明らかとなった。そのメカニズムとして、材料の粘弾性が多細胞集合体の形成を促進し、reactive oxygen species (ROS)の産生を促し、S期への細胞周期停滞を促すことを明らかにした。

4章では、材料の粘弾性が細胞周期停滞に与える影響をさらに深堀するため、作製したポリマーの分子量分布に着目している。今回作製したポリマーの分子量分布がMWD \geq 1.5と大きく、分子量の違いによる細胞周期停滞に与える影響があまりクリアに見えていない。そこでポリマーを一度精製し、分子量分布を1.3程度に制御した。このポリマーに低分子量のポリマーを混合することで、様々な粘弾性を有する基材を再度作り直した。そうしたところ、細胞自体は基材全体のバルクの粘弾性を認識し、細胞機能を調整していることが明らかとなった。

5章では、基材の粘弾性が細胞周期停滞に与える影響についてそのメカニズムを推察している。基材のバルクの緩和時間が細胞凝集を促進し細胞老化に導いていることから、細胞集合体の形成が細胞老化のトリガーになっていることが明らかである。その際、ROSの産生の促進が見られ、それに伴うp-p38/MAPKの活性化と、リン酸化、それに伴うp27/Kip1の発現が関与していることを明らかにしている。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

21世紀に入り、再生医療・細胞治療技術の革新的進歩に伴い、細胞自体が治療薬として考えられるようになり、医療のモダリティーが大きく変革している。それに伴って、使用する細胞自身の“質”への課題が次々と挙げられている。例えばiPS細胞技術においても、細胞の分化を効率的に促進させる方法や、未分化の細胞を取り除く方法の開発が世界中で激化している。本論文では、これまでほとんど注目されていなかった細胞培養機材の粘弾性が細胞老化に与える影響が主題となっている。ユニークな特性を有するポリマーからなる基材に注目し、様々な粘弾性特性を有する細胞培養機材の実現をめざし、独自の材料設計論が提案している。これらの研究を通して、細胞治療に伴う種々の課題に対して材料開発という立場から一つの突破口の糸口となることを強く感じる研究である。本論文で得た知見は、今後の医療機器開発を大きく刷新させる可能性を秘めており、高く評価できる

〔最終試験結果〕

令和5年2月14日、理工情報生命学術院学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。